

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10182450 A**

(43) Date of publication of application: **07 . 07 . 98**

(51) Int. Cl

A61K 31/19
A61K 31/19
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 9/107
A61K 9/70
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14

(21) Application number: **08349934**

(22) Date of filing: **27 . 12 . 96**

(71) Applicant: **SS PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor:
NARUI TAKASHI
OTSUKA SHIGENORI
MATSUMOTO ITSUKI
IKEDA YASUO
OKUYAMA YASUHIKA
KASAI SHUICHI

(54) COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition that has excellent endermic absorption and analgesic action by adding an alcohol and a carboxylate ester and/or a carboxylic acid.

SOLUTION: This composition contains (A) 0.2-20wt.% of diclofenac or its salt, (B) 0.5-90wt.% of alcohol and

(C) 0.5-20wt.% of a carboxylate ester and/or carboxylic acid. The component A is diclofenac sodium or diclofenac ammonium. The component B is a monohydric lower alcohol, for example, ethyl alcohol and/or isopropyl alcohol. The carboxylate ester is an ester from an aliphatic monocarboxylic acid and a monohydric alcohol and the carboxylic acid is an aliphatic carboxylic acid.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182450

(43) 公開日 平成10年(1998) 7 月 7 日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/19	ABE	A 6 1 K 31/19	ABE
	AAH		AAH
9/06		9/06	H
9/08		9/08	M
9/107		9/107	S

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-349934	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目12番 4 号
(22) 出願日	平成 8 年(1996) 12月27日	(72) 発明者	鳴井 隆 千葉県佐倉市大崎台 4 - 12 - 4
		(72) 発明者	大塚 茂則 千葉県千葉市中央区寒川町 3 - 60
		(72) 発明者	松本 一騎 千葉県千葉市稲毛区黒砂台 3 - 7 - 21 ハ ッコー稲毛マンション401
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外 3 名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 外用組成物

(57) 【要約】

【解決手段】 ジクロフェナク又はその塩、アルコール並びに、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸を含む外用組成物。

【効果】 ジクロフェナク又はその塩の経皮吸収性に優れる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジクロフェナク又はその塩、アルコール並びに、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸を含有することを特徴とする外用組成物。

【請求項2】 ジクロフェナク又はその塩を0.2～20重量%含有することを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項3】 ジクロフェナクの塩がジクロフェナクナトリウム又はジクロフェナクアンモニウムであることを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項4】 アルコールを0.5～90重量%含有することを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項5】 アルコールが1価及び／又は多価アルコールであることを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項6】 1価アルコールが低級アルコール、高級アルコール、脂環式アルコール及び芳香族アルコールからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項5記載の外用組成物。

【請求項7】 低級アルコールがエチルアルコール及び／又はイソプロピルアルコールであることを特徴とする請求項6記載の外用組成物。

【請求項8】 高級アルコールが炭素数10～20の高級アルコールからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項6記載の外用組成物。

【請求項9】 多価アルコールが2価～7価アルコールからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項5記載の外用組成物。

【請求項10】 2価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ペンタンジオール、ポリプロピレングリコール及び平均分子量200～20000のポリエチレングリコールからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項9記載の外用組成物。

【請求項11】 3価アルコール又は4価アルコールがグリセリン及び／又はペンタエリスリトールであることを特徴とする請求項9記載の外用組成物。

【請求項12】 カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸を0.5～20重量%含有することを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項13】 カルボン酸エステルがカルボン酸1価アルコールエステル及び／又はカルボン酸多価アルコールエステルであることを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項14】 カルボン酸1価アルコールエステルが、脂肪族モノカルボン酸1価アルコールエステル、脂肪族ジカルボン酸1価アルコールジエステル、脂肪族ジカルボン酸1価アルコールモノエステル、芳香族モノカルボン酸1価アルコールエステル、芳香族ジカルボン酸

1価アルコールジエステル、芳香族ジカルボン酸1価アルコールモノエステル、脂環族モノカルボン酸1価アルコールエステル、脂環族ジカルボン酸1価アルコールジエステル及び脂環族ジカルボン酸1価アルコールモノエステルからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項13記載の外用組成物。

【請求項15】 カルボン酸多価アルコールエステルが、脂肪族モノカルボン酸アルコールエステル、脂肪族ジカルボン酸多価アルコールジエステル、脂肪族ジカルボン酸多価アルコールモノエステル、芳香族モノカルボン酸多価アルコールエステル、芳香族ジカルボン酸多価アルコールモノエステル、脂環族モノカルボン酸多価アルコールエステル、脂環族ジカルボン酸多価アルコールジエステル及び脂環族ジカルボン酸多価アルコールモノエステルからなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項13記載の外用組成物。

【請求項16】 カルボン酸が脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸及び脂環族カルボン酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項17】 脂肪族カルボン酸が脂肪族モノカルボン酸及び脂肪族ジカルボン酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項16記載の外用組成物。

【請求項18】 脂肪族モノカルボン酸が炭素数6～20の飽和カルボン酸であることを特徴とする請求項17記載の外用組成物。

【請求項19】 脂肪族ジカルボン酸が炭素数3から12の不飽和ジカルボン酸であることを特徴とする請求項17記載の外用組成物。

【請求項20】 外用組成物が軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、エアゾール剤、貼付剤、プラスター剤、テープ剤、パッチ剤及びパップ剤の群から選ばれたものであることを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項21】 更にジブチルヒドロキシトルエンを含有することを特徴とする請求項1記載の外用組成物。

【請求項22】 ジブチルヒドロキシトルエンを0.005～0.1重量%含有することを特徴とする請求項21記載の外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮吸収性が良好であるジクロフェナク又はその塩を有効成分とする外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ジクロフェナク又はその塩は、優れた消炎鎮痛作用を有し、経口剤あるいは坐剤として臨床の場で広く用いられてい

る。しかし、経口剤あるいは坐剤として用いた場合には、消化管傷害をはじめとした種々の副作用が知られており、これらの副作用を軽減するため、消化管を介さずに経皮的に吸収させ、局所又は全身に作用せしめることを目的とした外用剤が提案されている。しかしながら、ジクロフェナク又はその塩は経皮吸収性が悪いため、いまだ市場に供されておらず、経皮吸収性の良好な外用剤が望まれている。

【0003】従って本発明の目的は、ジクロフェナク又はその塩を有効成分とし、経皮吸収性が良好な外用組成物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】かかる実情下において、本発明者らはジクロフェナク又はその塩を含有する外用剤の経皮吸収促進を鋭意研究した結果、アルコールとカルボン酸エステル及び／又はカルボン酸とを添加することにより、ジクロフェナク又はその塩の経皮吸収性が向上することを見出し本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明はジクロフェナク又はその塩、アルコール並びに、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸を含有することを特徴とする外用組成物を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明に用いられるジクロフェナクの塩としては、薬学的に許容し得る種々の無機又は有機塩が挙げられ、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニア、アルキルアミン、第1級、第2級若しくは第3級のアルカノールアミンとの塩が挙げられ、特に好ましいものとしてはナトリウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。

【0007】本発明に用いられるジクロフェナク又はその塩は本発明の外用組成物中に0.2～20重量%（以下、単に「%」という）、特に0.25～10%、更に0.5～5%含有させることが好ましい。

【0008】本発明に用いられるアルコールとしては、1価及び／又は多価アルコールが挙げられ、更にそれらは低級アルコール、高級アルコール、脂環式アルコール、芳香族アルコールとして分類される。

【0009】低級アルコールとしてはエチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、及びそれらの異性体が挙げられ、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが好適に用いられる。

【0010】高級アルコールとしては炭素数10～20

の高級アルコールが好適に使用され、それらの例としてはラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セタノール、2-ヘキサデカノール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、オレイルアルコール等が挙げられ、このうちラウリルアルコール、2-オクチルドデカノール、オレイルアルコールが好適に用いられる。

【0011】脂環式アルコール、芳香族アルコールとしてはベンジルアルコール、フェネチルアルコール、フェノール、フェニルプロパノール、シクロヘキサノール、ジメチルナフタリンエタノール、メントール、テルピネオール、ボルネオール、サリチル酸等が挙げられ、その中でベンジルアルコール、フェネチルアルコール、メントール等が好適に使用される。

【0012】多価アルコールとしては2～7価のアルコールが挙げられる。2価アルコールとしてはエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ブタンジオール、ペンタンジオール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、平均分子量200～20000のポリエチレングリコール、バチルアルコール、キミルアルコール、サリチルアルコール等が挙げられ、3価以上のアルコールとしてはグリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ペンタグリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等が挙げられる。特にこれらの中でエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ペンタンジオール、平均分子量200～20000のポリエチレングリコール、グリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトールが好適に使用される。

【0013】これらのアルコールは本発明の外用組成物に0.5～90%含有することが好ましく、特に1～80%、更に2～80%含有することが好ましい。

【0014】本発明に用いられるカルボン酸エステルとしてはカルボン酸1価アルコールエステル及び／又はカルボン酸多価アルコールエステルが挙げられ、そのうち、カルボン酸1価アルコールエステルとしては脂肪酸モノカルボン酸1価アルコールエステル、脂肪酸ジカルボン酸1価アルコールジエステル、脂肪酸ジカルボン酸1価アルコールモノエステル、芳香族モノカルボン酸1価アルコールエステル、芳香族ジカルボン酸1価アルコールモノエステル、脂環族モノカルボン酸1価アルコールエステル、脂環族ジカルボン酸1価アルコールジエステル、脂環族ジカルボン酸1価アルコールモノエステルが挙げられ、カルボン酸多価アルコールエステルとしては、脂肪酸モノカルボン酸多価アルコールエステル、脂肪酸ジカルボン酸多価アルコールジエステル、脂肪酸ジカルボン酸多価アルコールモノエステル、芳香族モノカルボン

酸多価アルコールエステル、芳香族ジカルボン酸多価アルコールジエステル、芳香族ジカルボン酸多価アルコールモノエステル、脂環族モノカルボン酸多価アルコールエステル、脂環族ジカルボン酸多価アルコールモノエステルが挙げられる。これらの具体例としてはラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸ブチル、モノステアリン酸バチル、リノール酸メチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、リノレン酸メチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、オレイン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、イソオクタン酸セチル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジオクチル、セバシン酸ジイソプロピル、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、酢酸ラノリン、ラノリン脂肪酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、トリオクタン酸グリセリル、ブチルフタルイルブチルグリコレート等のほか、一般に非イオン界面活性剤として使われるポリエチレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられ、これらは単独でもまた、2種以上を混合して用いてもよい。

【0015】これらのカルボン酸エステルは本発明の外用組成物に0.5~20%含有することが好ましく、特に1.0~10%含有することが好ましい。

【0016】本発明に用いられるカルボン酸としては、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸、脂環族カルボン酸が挙げられる。このうち、脂肪族カルボン酸は、脂肪族モノカルボン酸及び脂肪族ジカルボン酸から選ばれるいずれか、又は両方であってもよい。また脂肪族モノカルボン酸のうち、炭素数6~20の飽和カルボン酸が好ましく、脂肪族ジカルボン酸のうち炭素数3~12の不飽和ジカルボン酸が好ましい。また本発明で用いるカルボン酸には単純カルボン酸のほかに、ヒドロキシ酸、アルコキシ酸、オキソ酸等の置換カルボン酸が含まれる。本発明で用いるカルボン酸としてはカプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、イソステアリン酸、カプロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、安息香酸、トルイル酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、ケイ皮酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、サリチル酸、シクロヘキサカルボン酸、ナフタリンカルボン酸、グリコール酸、乳酸、グリセリン酸、リンゴ酸、酒

石酸、クエン酸等が挙げられる。

【0017】カルボン酸は本発明の外用組成物に0.5~20%含有させることが好ましく、特に1.0~10%含有させることが好ましい。

【0018】更に本発明の外用組成物にはジクロフェナク又はその塩の製剤中での安定化向上のためジブチルヒドロキシトルエンを添加することが好ましい。ジブチルヒドロキシトルエンは外用剤の主薬の安定化剤あるいは抗酸化剤として使用される亜硫酸塩、ジブチルヒドロキシアニソール等に比較してジクロフェナク又はその塩の安定化効果が非常に優れている。ジブチルヒドロキシトルエンは本発明の外用組成物に0.005~0.1%添加され、好ましくは0.01~0.05%添加される。

【0019】本発明の外用組成物の製剤の形としては上記の組合わせにより薬効が期待できるものであればよく、その例としては軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、エアゾール剤、貼付剤、プラスター剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤等が挙げられる。

【0020】本発明の外用組成物は公知の方法により製造することができる。本発明の外用組成物にはそれぞれの剤形に応じて任意に安定化剤、界面活性剤、可塑剤、可溶化剤、緩衝剤、吸着剤、懸濁化剤、抗酸化剤、着色剤、香料、保湿剤、湿潤剤、充填剤、着色剤、pH調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤、分散剤、噴射剤、芳香剤、防腐剤、保存剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤等を添加することができる。

【0021】界面活性剤の例としては、特に限定されないが例えば非イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤、両性界面活性剤に分類される界面活性剤が挙げられ、具体的にはグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルキル硫酸塩、塩化ベンザルコニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等が挙げられ、その配合量は0.2~20%、特に1~15%とすることが好ましい。

【0022】充填剤としてはカオリン、酸化亜鉛、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ベントナイト等が例示される。

【0023】粘着剤、粘着増粘剤としてはポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物、ポリ-N-ビニルアセトアミド、カルボキシメチルセロースナトリウム、アクリル酸アルキルエステル、

ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、エステルガム、ポリブテン等が例示される。

【0024】粘稠剤、粘稠化剤としてはメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、アクリル酸デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアリルエーテル、エチレンビニルアセテート等が挙げられる。

【0025】本発明の外用組成物を軟膏剤あるいはクリーム剤として製造する場合、特には限定されないがアルコールの添加量の好適な範囲は0.5～40%、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸の添加量の好適な範囲は1.0～20%である。特に、軟膏剤の中でも低級アルコールを含有するゲル軟膏剤の場合のアルコールの添加量の好適な範囲は20～80%である。

【0026】本発明の外用組成物を液剤、ローション剤にする場合、特には限定されないがアルコールの添加量の好適な範囲は5～80%、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸の添加量の好適な範囲は2～20%である。

【0027】本発明の外用組成物をエアゾール剤にする場合、特には限定されないがアルコールの添加量の好適な範囲は5～50%、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸の添加量の好適な範囲は1～10%である。

【0028】本発明の外用組成物を貼付剤、プラスター剤、テープ剤、パッチ剤にする場合、特には限定されないがアルコールの添加量の好適な範囲は0.5～10%、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸の添加量の好

30

*

*【0029】本発明の外用組成物をパップ剤とする場合、必須成分の配合量は特に限定されないが、好ましい量としては、アルコールが5～70%、特に10～65%、更に15～60%であり、カルボン酸エステル及び／又はカルボン酸が0.5～15%、特に1～12.5%、更に2～10%である。また、パップ剤には、任意成分として、界面活性剤、粘着剤、粘着増強剤、充填剤、安定化剤、pH調節剤、保湿剤、防腐剤、香料等を添加することができる。パップ剤とする場合のこれらの添加量は、界面活性剤では0.1～20%、特に0.5～10%とすることが好ましく、粘着剤、粘着増強剤は、1～15%、特に2～10%とすることが好ましく、充填剤は0～10%、特に0.5～5%とすることが好ましく、ジブチルヒドロキシトルエン等の安定化剤は0.005～2%、特に0.01～1%とすることが好ましい。また、pH調節剤は、0.05～10%、保湿剤は5～30%、防腐剤は0.1～0.5%、香料は0.005～1%を必要により添加することができる。

【0030】

20 【実施例】以下に実施例を挙げて更に本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0031】実施例1～4

ジクロフェナクナトリウムをプロピレングリコールに溶かし、更に表1の他の成分を溶かし、精製水を加え、pH約7の外用液剤である本発明の外用組成物を調製した。

【0032】比較例1

実施例1～4と同様に表1の比較例1の処方に従いpH約7の組成物を調製した。

【0033】

【表1】

単位：g

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1
ジクロフェナクナトリウム	1	1	1	1	1
プロピレングリコール	20	20	20	20	20
ポリエチレングリコールモノオレエート(2E.O.)	8	—	—	—	—
ポリオキシエチレンラウリルエーテル(9E.O.)	0.5	—	—	0.5	—
ポリエチレングリコールモノオレエート(10E.O.)	—	1	1	—	—
パチルアルコール100	—	0.5	0.5	—	—
イソプロピルミリスレート	—	5	—	—	—
リノール酸エチル	—	—	5	—	—
モノオレイン酸プロピレングリコール	—	—	—	8	—
精製水にて10.0gとした。					

pH調節剤にて約pH7とした。

【0034】試験例1

実施例1～4及び比較例1の薬物皮膚透過量をヘアレス

マウス摘出皮膚を用いて以下のように測定した。即ち、pH7.4リン酸緩衝液を満したガラス製透過セルにへ

アレスマウス摘出皮膚を表皮が上になるように取り付け、皮膚表面上に実施例1～4の外用組成物又は比較例1の組成物をそれぞれ3gを塗布し、8時間後の緩衝液15ml中に透過した薬物をHPLCにて測定した。この結果を表2に示す。

【0035】

【表2】

ジクロフェナク累積透過量

検 体	透過量 ($\mu\text{g}/15\text{ml}$)
実施例1	220
実施例2	200
実施例3	210
実施例4	420
比較例1	80

* 【0036】 実施例5～10、比較例2

表3に示す実施例5の処方に従い、70～75℃で油相成分を溶解し、ジクロフェナクナトリウムを溶かした水相を加えて乳化し、攪拌しながら冷却し、実施例5の外用組成物を得た。以下、同様に表3に示す実施例6～10の外用組成物、比較例2の組成物を得た。

*

【0037】

【表3】

単位: g

	実 施 例						比較例
	5	6	7	8	9	10	2
ジクロフェナクナトリウム	1	1	1	1	1	1	1
セタノール	7	7	3	8	8	4	
白色ワセリン	5	5		5	5		15
パラフィン							5
中鎖脂肪酸トリグリセリド	6				6		6
プロピレングリコール	16	20	15	20	20	15	
オレイン酸	7.5						5
ラウリルアルコール		5					
スクワラン			3			3	
イソプロピルミリステート			5.5			5	
セバシン酸ジエチル			5			5	
2-オクチルドデカノール				10			
オレイルアルコール					10	5	
モノステアリン酸グリセリン	4	4		5	4		4
ポリオキシエチレンセチルエーテル	2	2		2.5	2		6
モノステアリン酸ポリエチレングリコール			3			3	
カルボキシビニルポリマー			1			0.7	
メントール			1			1	
防腐剤	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
乳酸	0.5	1.3		1.3	1.3		0.5
亜硫酸水素ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
エデト酸2ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
トリエタノールアミン			1			0.7	
精製水で100gとする。							

【0038】 試験例2

予め麻酔下で頸静脈にカニューレを挿入したハートレー系雄性モルモット（5週齢）の剪毛した背部（5×6cm）に検体1g（ジクロフェナクナトリウムとして10mg）を塗布し、経時的に8時間まで採血し、HPLCにて血漿中ジクロフェナク濃度を測定した。実験終了後、塗布部直下筋肉を摘出し、HPLCにて筋肉中ジクロフェナク濃度を測定した。実施例5～10の本発明の外用組成物と比較例2の組成物のモルモットでの経皮吸収試験結果を表4及び表5に示す。

【0039】

【表4】

血漿中ジクロフェナク濃度推移

単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$

採血時間	実 施 例						比較例
	5	6	7	8	9	10	2
2時間	0.04	0.05	0.08	0.03	0.04	0.14	0.03
4時間	0.06	0.08	0.20	0.07	0.05	0.33	0.04
6時間	0.09	0.11	0.27	0.09	0.10	0.56	0.05
8時間	0.11	0.13	0.34	0.11	0.17	0.58	0.06

※ 【0040】

【表5】

※

11

筋肉中ジクロフェナク濃度 単位： $\mu\text{g/g}$

実施例5	0.19
実施例6	0.20
実施例7	0.70
実施例8	0.20
実施例9	0.17
実施例10	0.29
比較例2	0.07

12

【0041】実施例11、12

表6に示した組成で常法に従い、実施例11及び12の本発明外用組成物を製造した。

【0042】

【表6】

単位：g

	実施例11	実施例12
ジクロフェナクナトリウム	1	1
セタノール	4	4
スクワラン	3	3
イソプロピルミリスレート	5	5
オレイルアルコール	5	5
セバシン酸ジエチル	5	5
メントール	1	1
プロピレングリコール	15	15
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	3	3
防腐剤	0.3	0.3
亜硫酸水素ナトリウム	0.05	0.05
ジブチルヒドロキシトルエン	0.03	-
カルボキシビニルポリマー	0.7	0.7
アンモニア	0.6	0.6
精製水で全量100gとする。		

【0043】試験例3

実施例11及び12の検体をガラス製アンプルに封入し、50℃で1箇月間保存し、ジクロフェナクナトリウムの残存率をHPLCにて測定した。50℃で1箇月後の残存率を表7に示す。ジブチルヒドロキシトルエンを含有する実施例11の外用組成物は、含有しない実施例12の組成物に比較しジクロフェナクナトリウムの安定性が飛躍的に向上していることが確認された。

【0044】

【表7】

ジクロフェナクナトリウム残存率

検体	実施例11	実施例12
主薬残存率	98.50%	86.90%

【0045】実施例13

ジクロフェナクナトリウム1g及びジブチルヒドロキシトルエン0.02gをプロピレングリコール10gに加

温しながら溶解した。この液にポリオキシエチレン

(9)ラウリルエーテル0.5g、アジピン酸ジイソプロピル3g、ヒマシ油3gを加えて混合した。この液に濃グリセリン5gを加えて混合し、更にポリアクリル酸ナトリウム5g、カルボキシメチルセルロースナトリウム3g、ヒドロキシプロピルセルロース1g、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセレート0.12gを添加して混合分散した(A)。無水亜硫酸ナトリウム0.02gを精製水35.04gに溶解したものにD-ソルビトール液(70%)30gを加え、カオリン4gを加えて混合した。この液に(A)及び酒石酸0.3gを加えて均一になるように混合し、ポリプロピレンフィルム上に0.1g/cm²となるように展延し、100g/cm²のポリオレフィン製不織布上に転写して、ジクロフェナクナトリウムを1mg/cm²含有する本発明の外用組成物のパップ剤を得た。

【0046】実施例14～24

実施例13の製法に従い、表8及び表9の処方に示すようにアジピン酸ジイソプロピルの代わりにカルボン酸エステルあるいはカルボン酸を添加して実施例14～24のジクロフェナクナトリウムを1mg/cm²含有する本発明の外用組成物のパップ剤を得た。

【0047】比較例3

*

成 分	実 施 例						
	13	14	15	16	17	18	19
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
濃グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
D-ソルビトール液 (70%)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
カオリン	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
プロピレングリコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
ヒマシ油	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
アジピン酸ジイソプロピル	3.00						
乳酸ミリスチル		3.00					
乳酸ラウリル			3.00				
乳酸オクチルドデシル				3.00			
乳酸セチル					3.00		
カプリル酸						3.00	
ラウリン酸							3.00
ミリスチン酸							
パルミチン酸							
ステアリン酸							
オレイン酸							
リノール酸							
無水亜硫酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
酒石酸	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
精製水	34.04	34.04	34.04	34.04	34.04	34.04	34.04

【0049】

【表9】

成 分	実 施 例					比較例
	20	21	22	23	24	
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
濃グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
D-ソルビトール液 (70%)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
カオリン	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
プロピレングリコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
ヒマシ油	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
アジピン酸ジイソプロピル						
乳酸ミリスチル						
乳酸ラウリル						
乳酸オクチルドデシル						
乳酸セチル						
カプリル酸						
ラウリン酸						
ミリスチン酸	3.00					
パルミチン酸		3.00				
ステアリン酸			3.00			
オレイン酸				3.00		
リノール酸					3.00	
無水亜硫酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
酒石酸	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
精製水	34.04	34.04	34.04	34.04	34.04	40.04

【0050】試験例4

試験例2と同様に実施例13～17の本発明の外用組成

物と比較例3の組成物のモルモット経皮吸収試験を行った。その結果を表10及び表11に示す。

【0051】

【表10】

血漿中ジクロフェナク濃度推移 単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$

採血時間	実 施 例					比較例
	13	14	15	16	17	3
2時間	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.00
4時間	0.05	0.06	0.05	0.07	0.08	0.00
6時間	0.04	0.06	0.06	0.08	0.07	0.00
8時間	0.04	0.07	0.07	0.08	0.06	0.02

【0052】

【表11】

筋肉中ジクロフェナク濃度推移

単位: $\mu\text{g}/\text{g}$

実施例13	0.05
実施例14	0.05
実施例15	0.18
実施例16	0.23
実施例17	0.06
比較例3	0.00

* 【0053】実施例25~29

表12に示した処方に従い、ジクロフェナクナトリウムをプロピレングリコール、アルコール、カルボン酸及び/又はカルボン酸エステルの加温したものに投入し、ゼラチンを溶解した精製水にその他の成分を均一に溶解又は分散したものの中に混合した。この膏体をポリプロピレンフィルム上に $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ となるように展延し、 $100\text{g}/\text{cm}^2$ のポリオレフィン製不織布上に転写して、ジクロフェナクナトリウムを $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 含有する本発明の外用組成物のパップ剤を得た。

【0054】比較例4

実施例25~29の製法に従い、表12に示したカルボン酸あるいはカルボン酸エステルを含有しない比較例4のパップ剤を得た。

* 【0055】

【表12】

成 分	実 施 例					比較例
	25	26	27	28	29	4
ジクロフェナクナトリウム	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
濃グリセリン	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
D-ソルビトール液(70%)	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50
カオリン	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ゼラチン	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
メントール	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
プロピレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ベンジルアルコール	2.00					
アジピン酸ジイソプロピル	2.00					
2-オクチルドデカノール		4.00				
オレイン酸			4.00			
オレイン酸デシル				4.00		
オレイルアルコール					4.00	
酒石酸	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
精製水	38.90	39.90	39.90	39.90	43.90	44.90

【0056】試験例5

試験例2と同様に実施例25~28の本発明の外用組成物と比較例4の組成物のモルモット経皮吸収試験を行った。本試験では血漿中ジクロフェナクの評価のみを行った。その結果を表13に示す。

【0057】

【表13】

血漿中ジクロフェナク推移 単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$

採血時間	実 施 例				比較例
	25	26	27	28	
2時間	0.06	0.01	0.02	0.01	0.00
4時間	0.05	0.03	0.04	0.02	0.00
6時間	0.08	0.04	0.05	0.03	0.01
8時間	0.10	0.04	0.07	0.04	0.02

【0058】実施例30～33

表14に示した処方に従いジクロフェナクナトリウム及びジブチルヒドロキシトルエンを加温したプロピレングリコールに溶解し、ポリソルベート80、ヒマシ油、カ*

	実 施 例			
	30	31	32	33
ジクロフェナクナトリウム	2.00	2.00	2.00	2.00
ポリソルベート80	0.50	0.50	0.50	0.50
カルボキシビニルポリマー	5.00	5.00	5.00	5.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.20	0.20	0.20	0.20
プロピレングリコール	10.00	10.00	10.00	10.00
ミリスチン酸イソプロピル	3.00	3.00		
クエン酸トリエチル			3.00	
トリアセチン				3.00
ヒマシ油	3.00	3.00	3.00	3.00
無水亜硫酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02
トリエタノールアミン (50%)		7.00		
水酸化ナトリウム	0.02		0.02	0.02
精製水	71.24	64.26	71.24	71.24

【0060】実施例34～37

表15に示した処方に従い、カオリン、軽質無水ケイ酸をD-ソルビトール液に精製水を加えた液に分散した。この液にポリマー、無水硫酸アルミニウムカリウム、酒石酸及び濃グリセリンを添加し、ジクロフェナクナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、1-メントール又は香料及びジブチルヒドロキシトルエンを加温したプロピレングリコール、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテルの混液に溶解し、カルボン酸エステルを添加した液を加えて均一になるまで練合し、膏体中にジクロフェナクナトリウムを1%含有するパップ剤膏体を得た。この膏体をポリプロピレンフィルム上に $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ となるように展延し、100g/cm²のポリオレフィン製不織布上に転写して、ジ

*ルボン酸エステルを添加する。この液にポリマー及びジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートを分散し、精製水にトリエタノールアミン又は水酸化ナトリウムを加えた液に無水亜硫酸ナトリウムを溶解したものを加えて均一になるまで練合し、膏体中にジクロフェナクナトリウムを2%含有するパップ剤膏体を得た。この膏体を剥離処理したポリエチレンテレフタレートフィルム上に厚さが1mmとなるように展延し、ポリプロピレン繊維を水流絡合した $80\text{g}/\text{cm}^2$ の不織布に転写して本発明のジクロフェナクナトリウムを含有する外用組成物を得た。

【0059】

【表14】

※ジクロフェナクナトリウムを $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 含有する本発明の外用組成物のパップ剤を得た。

【0061】比較例5

表15に示した処方に従い、カルボン酸エステルを添加しないこと以外は実施例34～37の製造法と同様に膏体中にジクロフェナクナトリウムを1%含有するパップ剤膏体を得た。この膏体をポリプロピレンフィルム上に $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ となるように展延し、100g/m²のポリオレフィン製不織布上に転写して、ジクロフェナクナトリウムを $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 含有する比較例5のパップ剤を得た。

【0062】

【表15】

※40

単位: g

	実 施 例				比較例
	3 4	3 5	3 6	3 7	5
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
アジピン酸ジイソプロピル			2.50	2.50	
セバシン酸ジエチル	0.50	0.50			
濃グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
プロピレングリコール	10.00	15.00	10.00	10.00	10.00
D-ソルビトール液 (70%)	37.50	35.00	35.00	37.50	37.50
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸部分中和物				2.00	2.00
カルメロースナトリウム	3.00	3.00	3.00		
軽質無水ケイ酸	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00
カオリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ヒメントール	0.50	0.50	0.50		
香 料				0.01	0.01
ヒマシ油				2.00	
無水硫酸アルミニウムカリウム	0.40	0.40	0.40	0.50	0.50
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
精製水	26.38	23.88	26.88	24.77	29.27

【0063】試験例6

実施例36、37の本発明の外用組成物及び比較例5の組成物のパップ剤を使用して試験例2と同様にモルモット経皮吸収試験を行った。本試験では血漿中ジクロフェ

【0064】実施例38~42

表16に示した処方に従い、ジクロフェナクナトリウムをプロピレングリコールに溶解し、カルボン酸あるいはカルボン酸エステルを添加した液にヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した液を添加し、pH調節剤でpHを約7に調節して実施例38~42のジクロフェナク*

*ナトリウムを1%含有した本発明の外用組成物のローション剤を得た。

【0065】比較例6

表16に示した処方に従い、ジクロフェナクナトリウムをプロピレングリコールに溶解し、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した液を添加し、pH調節剤でpHを約7に調製して比較例6の組成物のローション剤を得た。

【0066】

【表16】

単位: g

	実 施					比較例
	3 8	3 9	4 0	4 1	4 2	6
ジクロフェナクナトリウム	1	1	1	1	1	1
プロピレングリコール	20	20	20	20	20	20
ポリエチレングリコールモノオレエート	1	1	1	1	1	
ヒドロキシプロピルセルロース	1	1	1	1	1	1
2-デセン酸	5					
リノレン酸		5				
カプリン酸			5			
リノール酸				5		
ジカプリル酸プロピレングリコール					4	
精製水で全量100						

pH調節剤でpH約7とした。

【0067】試験例7

実施例38~42及び比較例6の薬物皮膚透過量をヘアレスマウス摘出皮膚を用いて試験例1と同様に以下のように測定した。即ち、pH7.4リン酸緩衝液を満たしたガラス製透過セルにヘアレスマウス摘出皮膚を表皮が上になるように取り付け、皮膚表面上に実施例38~42

の外用組成物又は比較例6の組成物をそれぞれ3gを塗布し、経時的に緩衝液15ml中に透過した薬物量をHPLCにて測定した。この結果を図2に示す。

【0068】実施例43~49

表17の処方に従い、実施例34~37の製造方法と同様にジクロフェナクナトリウムを1mg/cm²含有する本

発明の外用組成物のパップ剤を得た。

【0069】

* 【表17】

*

成 分	実 施 例						
	43	44	45	46	47	48	49
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
セバシン酸ジエチル	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
濃グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
プロピレングリコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
D-ソルビトール液(70%)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
カルメロースナトリウム	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
軽質無水ケイ酸	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
カオリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
香料	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
乾燥硫酸アルミニウムカリウム	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
無水亜硫酸ナトリウム	0.02	0.05					
亜硫酸水素ナトリウム			0.05				
ピロ亜硫酸ナトリウム				0.05			
ジブチルヒドロキシトルエン					0.02	0.05	
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
精製水	32.37	32.34	32.34	32.34	32.37	32.34	32.39

【0070】試験例8

実施例43～49の外用組成物のパップ剤を気密容器に入れ、70℃の恒温槽に1週間保存した後ジクロフェナクナトリウムの含量をHPLCで測定した。初期のジクロフェナクナトリウム含量に対する残存率を表18に示した。

【0071】

【表18】

70℃、1週間後のジクロフェナクナトリウム残存率 単位：%

実施例43	78.0
実施例44	78.8
実施例45	78.0
実施例46	78.3
実施例47	96.0
実施例48	96.2
実施例49	76.0

【0072】実施例50

ジクロフェナクアンモニウム0.5gにプロピレングリコール5g、アジピン酸ジイソプロピル2gを加えた液にメタノールを加えて溶かし30mlとして噴射液の原液を得た。この原液をジメチルエーテル70mlを噴射剤として添加して耐圧スプレー容器に充填して、実施例50のジクロフェナクアンモニウム0.5gを含有する本発明

※明の外用組成物のエアゾール剤を得た。

【0073】実施例51

ジクロフェナクナトリウム3.0gを3.0gのセバシン酸ジエチル及び1gのベンジルアルコールに分散し、セスキオレイン酸ソルビタン2.0g及び精製水2.0gを加え、更に全量100gとなるように白色ワセリンを加えて均一となるように練合して実施例51のジクロフェナクナトリウムを3%含有する本発明の外用組成物の軟膏を得た。

【0074】実施例52

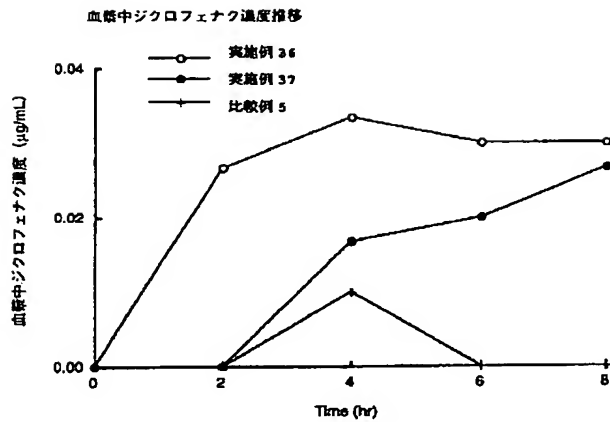
スチレン-イソプレン-スチレン共重合体25g、エステルガム34g、ポリブテン6gを常法に従い窒素雰囲気下で加熱練合し、更にパルミチン酸イソプロピル10g、流動パラフィン19.95g、ジクロフェナクナトリウム5g、ジブチルヒドロキシトルエン0.05gを添加して練合し、ジクロフェナクナトリウム5%を含有するプラスター剤の膏体を得た。この膏体を剥離加工したポリエチレンテレフタレートフィルム上に厚さが30μmとなるようにコーターで展延し、ポリエチレンテレフタレート繊維を水流絡合した20g/cm²の不織布に転写して本発明のジクロフェナクナトリウムを含有する外用組成物のプラスター剤を得た。

【図面の簡単な説明】

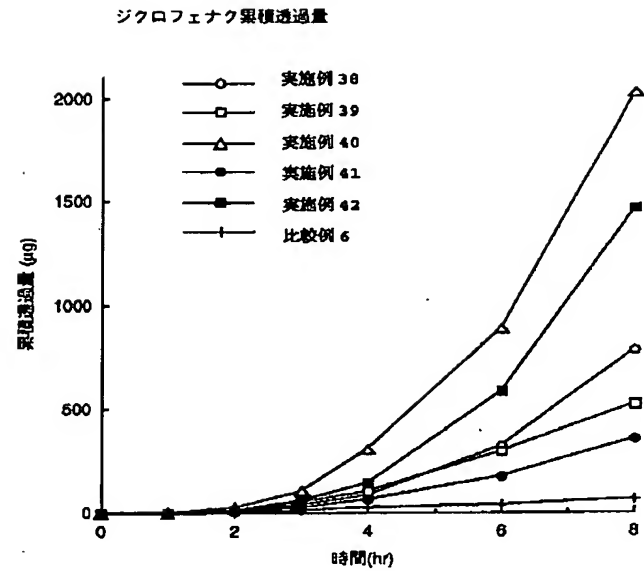
【図1】 血漿中のジクロフェナク濃度推移を示す図である。

【図2】 ジクロフェナク累積透過量を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 9/70
47/10
47/12
47/14

識別記号

3 4 1

F I

A 6 1 K 9/70
47/10
47/12
47/14

3 4 1

E
E
E

(72) 発明者 池田 保夫

千葉県習志野市津田沼 6-7-20 ライオン
マンション津田沼307

(72) 発明者 奥山 泰久

千葉県印旛郡富里町日吉台 4-3-1-B
309

(72) 発明者 笠井 収一

千葉県成田市吾妻 2-2-11-102